Aus der Chirurgischen Abteilung im Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Emil Sebastian Bücherl

SÄURE - BASEN VERHALTEN DER RATTE BEI MECHANISCHER VENTILATION

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Scheub

aus Tübingen

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0083

Aus der Chirurgischen Abteilung im Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Emil Sebastian Bücherl

SÄURE - BASEN VERHALTEN DER RATTE BEI MECHANISCHER VENTILATION

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Scheub

aus Tübingen

Referent: Priv.-Doz. Dr. Ulf Stockmann
Korreferent: Prof. Dr. G. Siegel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.12.1977

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung 5
II Material und Methodik 6
Beatmungsmaschine und Narkoseautomat 6
Gerätebeschreibung 8
Technische Daten 9
Ablauf der Untersuchungen 10
Operationen 10
Volumensubstitution 10
Blutdruckmessung 11
Registrierung der Herzfrequenz 11
Einteilung der Versuchsgruppen 11
Zur Statistik 13
III Untersuchungen und Versuchsergebnisse 14
Mortalität 14
Pulmocardiale Funktion während der Beatmung beim thoracotomierten Tier 14
a) Kardiale Effekte des Äthers 14
b) Pulmonale Effekte durch Narkose und Beatmung 18
Versuchsergebnisse 19
Blutdruck 19
Sauerstoffpartialdruck 20
CO_2 - Partialdruck 22
pH - Werte 23
Standardbicarbonat und Base-Excess 25
IV Diskussion 27
Tiermaterial 27
Narkosetechnik 27
Atemzugvolumen 28
Operationstechnik 28
Blutdruckmessung 29
Berechnung des Bicarbonats 29
Diskussion der Ergebnisse 31
1) Spontanatmende Tiere 32
2) Beatmete Tiere 32
3) Thoracotomierte, beatmete Tiere 33
Folgerungen 35
Literaturverzeichnis 36
Lebenslauf 42
Danksagung 43

I Einleitung

Die Ratte besitzt gute Voraussetzungen als Versuchstier, da sie in Zucht und Experiment leicht zu handhaben und billig ist (5). Zudem lassen sich genügend große und vergleichbare Versuchskollektive herstellen.
Deshalb findet sie in der experimentellen Forschung verbreitet Verwendung als Versuchstier, zunehmend auch bei intrathoracalen Eingriffen (33).

Für viele derartige Versuche ist eine kurz- oder langfristige Narkose des Tieres Voraussetzung. Dafür bietet sich Äther wegen seiner physikochemischen und biochemischen Eigenschaften und seiner einfachen Handhabung als Narkosemittel an und wird auch in der Literatur als Anästhetikum für die Ratte empfohlen (5). Viele physiologische, pathophysiologisch biochemische und pharmakologische Untersuchungen erfordern eine Konstanz oder zumindest eine genaue Kenntnis des Atemgas- und Säure-Basen-Status während des Experiments.

Effekte des Äthers auf Atmung und Säure-Basen-Gleichgewicht und hämodynamische Funktion wurden bisher vorwiegend beim Menschen und beim Hund untersucht. Beim Hund ließen sich stimulierende Effekte auf Respiration und Herzzeitvolumen nachweisen (6, 10, 21). Es zeigte sich allerdings, daß Ätherefekte mehr oder weniger speziesspezifisch sind (11, 13, 16, 20, 31). Bei der Ratte wurden derartige Versuche mit anderen Narkotika (3, 30, 32, 63), nicht jedoch mit Äther durchgeführt. Wegen der "spezifischen Wirkungsweise" jedes Narkosemittels (3) sind deren Ergebnisse jedoch nicht übertragbar.

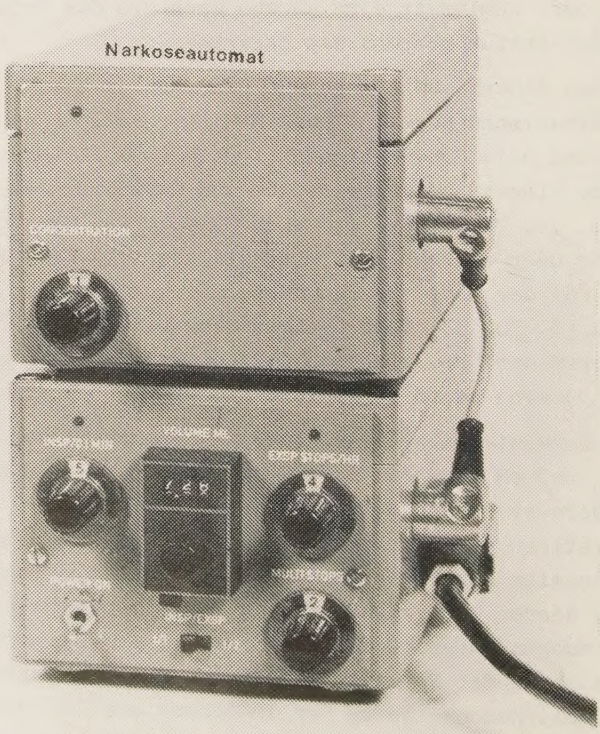
Um den Atemgasstatus (9) des Tieres - gekennzeichnet durch pO_2, pCO_2 und pH - während des Versuchs konstant zu halten, insbesondere aber sich ergebend aus der Notwendigkeit einer längerfristigen künstlichen Beatmung während eines jeden intrathoracalen Eingriffs wurde ein Beatmungsgerät gebaut (57, 58), dessen Verwendbarkeit zur Langzeitbeatmung in dieser Untersuchung überprüft werden sollte. Die Problematik ergibt sich aus der Neuheit des Ansatzes, zu dem in der Literatur Quellennachweise zu den Themenkreisen Äthernarkose, künstliche Ventilation und Säure-Basen-Haushalt bei der Ratte recht beschränkt sind, und Ergebnisse stark differieren.

II Material und Methodik

Material: Als Versuchstiere dienten überwiegend männliche, 200-450 g, im Schnitt 339 g schwere Sprague-Dawley-Ratten, die in gutem Allgemeinzustand waren und mit Altromin-Trockenfutter sowie Wasser ad libitum gefüttert waren.

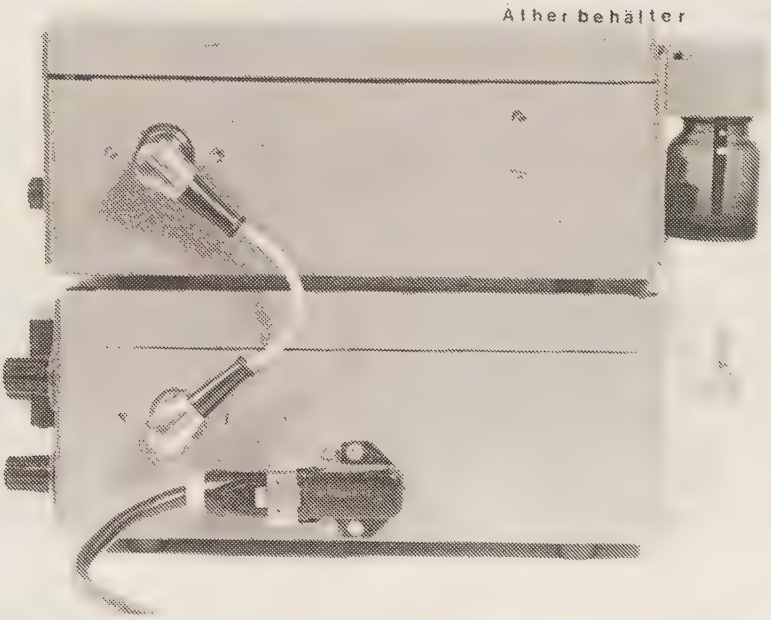
Beatmungsmaschine und Narkoseautomat:

Als Beatmungsgerät diente eine volumengesteuerte, zur Rattenbeatmung gebaute Membranpumpe, elektrisch angetrieben und elektronisch gesteuert (57), die durch eine Weiterentwicklung abgelöst wurde (58).

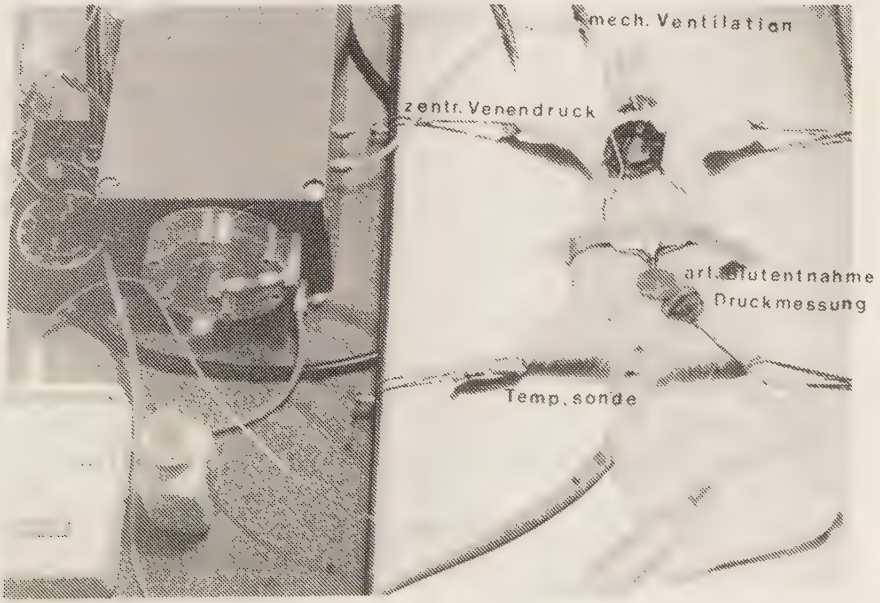


Beatmungsmaschine

Beatmungsmaschine und Narkoseautomat:



Das Versuchstier während des Experimentes



Gerätebeschreibung:

Das Gerät funktioniert als Blasebalg, indem eine elastische Membran von einem Kolben eingedrückt wird und gleichzeitig den beweglichen Kolben mit dem dazugehörigen unbeweglichen Zylinder verbindet.

Der elektromagnetische Antrieb des Kolbens erfolgt dadurch, daß ein Spulenkern, der das andere Ende des Kolbenpleuels darstellt, durch zwei separate, alternierend geschaltete Spulen hin- und herbewegt wird. Es erfolgt alternativ eine "Zug"- bzw. "Druck"-Schaltung des Kolbens.

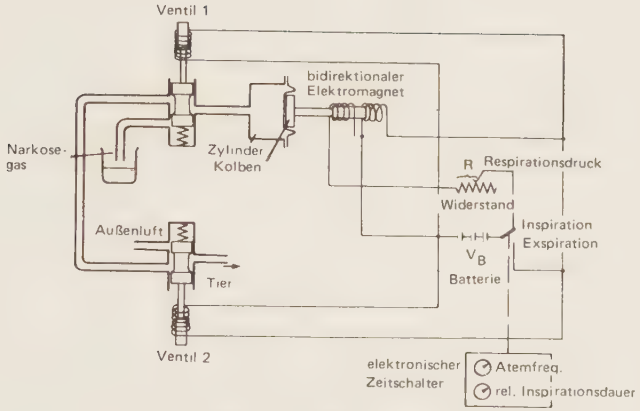
Die ebenfalls elektromagnetisch gesteuerten Ventile, die den Zu- und Abstrom des Narkosegases kontrollieren, sind so geschaltet, daß bei "Zug"-Stellung des Zwei-Spulen-Elektromagneten beide Ventil-Elektromagneten elektrisch aktiviert werden: Durch Ventil 1 wird dann Narkosegas in den Zylinder gesogen, während durch Ventil 2 die passive Exspiration des Tieres über die Trachealkanüle in die freie Atmosphäre erfolgt.

Bei "Druck"-Stellung des bidirektionalen Elektromagneten wird der Kolben in den Zylinder gestoßen und das Narkosegas gelangt über beide Ventile in die Lunge des Versuchstieres. Die Größe des Inspirationsvolumens ist davon abhängig, wie weit der Kolben in den Zylinder hineingetrieben wird. Dies kann durch einen elektrischen Widerstandsregler gesteuert werden, der nach dem Ohm'schen Gesetz die Stromstärke in der Spule und somit die Magnetkraft regelt, die den Kolben antreibt.

Durch einen einfachen elektronischen Regler können Beatmungsfrequenz und relative Inspirationsdauer unabhängig voneinander eingestellt werden.

Durch Unterdrückung der passiven Exspiration kann in wählbaren Zeitabständen die Lunge aufgebläht werden.

Schaltplan



Schaltplan des Respirators.

Technische Daten:

Atemzugvolumen: 0 - 10 ml
Frequenz variabel: 10, 20, 30 ..... 120/min
Automatischer Blähmechanismus: alle 5 ..... 30 min
Zahl der unterdrückten Exspirationen: 1, 2 oder 3
Abmessungen: Breite: 12 cm
Höhe: 9 cm
Tiefe: 22 cm

Der Narkoseautomat ist luftdicht mit dem Respirator gekoppelt. Die Dosierung des Äthers ist einstellbar durch ein variables Mischungsverhältnis 1:1 bis 1:23, indem jeder 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 16., 21., 28., 37. oder 50. Atemzug aus äthergesättigter statt reiner Luft angesaugt und in dem Atemgas-Mischbehälter mit der reinen Luft gemischt wird.
Es läßt sich also nicht die Konzentration des Narkosemittels im Atmungsgemisch direkt einstellen. Dies wurde retrospektiv durch Bestimmung des Ätherverbrauchs ermittelt.
Die Abmessungen des Narkoseautomaten sind dieselben wie die des Respirators.

Ablauf der Untersuchungen

Alle Ratten wurden zunächst vor Versuchsbeginn in einem Glasbehälter, der ätherbenetzten Zellstoff enthielt (Diäthyläther pro narcosi, Merck), narkotisiert und gewogen. Anschließend wurden sie auf dem Rücken liegend auf einer heizbaren Metallplatte an den Extremitäten mit Gummizügen fixiert. Um den Abfall der Körpertemperatur in Narkose zu verhindern, wurden die Tiere über eine im Darm gelegene elektrische Temperatursonde gemessen und entsprechend beheizt. Während des Versuches wurden die Operationsflächen mit feuchten Tüchern abgedeckt.

Operationen:

Nach einem Hautschnitt in der Leistenbeuge wurde vorsichtig die Art. femoralis freipräpariert, mit 5 - 0 Sutupak angeschlungen, punktiert, und ein Katheter, bestehend aus einem ca. 5 cm langen, vorne angespitzten, feinen Polyäthylenschlauch, wurde vorsichtig eingeschoben, abgeklemmt und festgebunden. Auf gleiche Weise wurde ein zentraler Venenkatheter über die rechte Vena jugularis gelegt. Nach diesen Vorbereitungen, die etwa 20 - 25 Minuten in Anspruch nahmen, wurden sofort art. Blutentnahmen durchgeführt.

Blutentnahmen:

Dazu nahmen wir heparinisierte Glasröhrchen mit einem Innenvolumen von 0,1 ml, in die - luftdicht abschließend - das Katheterende eingeführt wurde. Das Röhrchen wurde vom Blutstrom gefüllt. Die ersten 5 Tropfen (ca. 0,2 ml), die am anderen Ende durchtraten, wurden verworfen, um nur Material aus dem zirkulierenden Blutvolumen zur Analyse zu bekommen. Anschließend wurde der Katheter zur Vermeidung von Thrombenbildung mit etwas Heparinlösung aufgefüllt (Liquemin^{R}: 5000 I.E./ml), abgeklemmt und die luftblasenfreie Blutprobe sofort der Analyse zugeführt. Verwendet wurde dazu der kombinierte Blutgasanalysator AVL Gas check nach Harnoncourt, bei dem pH, pCO_2 und pO_2 bei 37°C direkt abgelesen werden können.

Volumensubstitution:

Der Blutverlust durch

a) regelmäßige Blutentnahme einschließlich des verworfenen Materials

b) Trauma durch Operationstechnik

wurde durch Infusion von 1,5 ml ± 0,5 ml physiologischer Elektrolytlösung (Sterofundin R) ersetzt. Post mortem wurde die korrekte Substitution des geschätzten Flüssigkeitsverlustes durch Gewichtsmessung objektiviert.

Blutdruckmessung

Über den Femoralarterienkatheter wurden Messungen des arteriellen Mitteldruckes durchgeführt, wobei der Druck der Blutsäule über einen geeichten Druckaufnehmer (Statham, p23 Db) und einen Transducer (Gould-brush) auf einen Oszillographen (Philips PM 3231) angezeigt wurde. Außerdem wurde, bei entsprechend geänderter Verstärkereinstellung des Transducers, in gleicher Weise über den Venenkatheter der zentrale Venendruck gemessen.

Registrierung der Herzfrequenz

Es bestand die Möglichkeit, über zwei ins Myokard gestochene Nadelelektroden, verstärkt durch einen ECG-Verstärker (Brush-Clevite), die Herzkontraktion durch einen Lichtschreiber (san'ei vesigraph PR 101 6-Kanal-Lichtschreiber) aufzuzeichnen. Wegen der damit verbundenen Traumatisierung des Herzmuskels wurde dies jedoch nur zu Dokumentationszwecken in zwei Fällen durchgeführt.

Einteilung der Versuchsgruppen:

Es sollte bei künstlich ventilierten Ratten und bei solchen, die noch zusätzlich thoracotomiert wurden, Blutgase und Blut-pH gemessen werden, um Aufschlüsse darüber zu gewinnen, wie die Thoraxeröffnung sich auf die gemessenen Parameter auswirkt. Als Kontrollgruppe bezüglich der Ätheranästhesie wurde spontanatmenden Tieren in Äthernarkose Blut entnommen.

Es ergaben sich drei Versuchskollektive:

1) Kontrollgruppe A (n = 14): Spontanatmung. Die Narkose der Tiere wurde aufrechterhalten, indem in regelmäßigen Zeitabständen den Tieren ein Fläschchen direkt vor die Nase gelegt wurde, das äthergetränkten Zellstoff enthielt, so daß ein Gasgemisch aus Äther und Luft eingeatmet wurde.

2) Gruppe B (n = 14): kontrollierte Beatmung bei geschlossenem Thorax. Nach Freilegung der Trachea wurden die Tiere tracheotomiert, und das Endstück des Trachealschlauches des Beatmungsgerätes eingebunden. Zur Festlegung von Beatmungsvolumen und -frequenz stützten wir uns auf Daten von Galla und das Nomogramm von Kleinman und Radfort (vgl. 39). Wegen des durch den Trachealschlauch wesentlich vergrößerten Totraumes wurde das AZV erhöht, die Atemfrequenz erniedrigt:

Atemzugvolumen 6,0 ml
Frequenz 35/min.

Es zeigte sich, daß es zur Aufrechterhaltung der Narkose genügte, wenn jeder 10. Atemzug aus dem äthergesättigten System bezogen wurde. Um Atelektasen zu vermeiden, wurde der Apparat so eingestellt, daß alle 5 Minuten eine "Seufzeratmung" durch Exspirationsunterdrückung stattfand (1 Atemzug = 2 x AZV).

3) Gruppe C (n = 15): kontrollierte Beatmung bei eröffnetem Thorax. Die Tiere wurden automatisch ventiliert wie die der Gruppe B. Zusätzlich wurden sie jedoch - um den Zustand eines intrathorakalen Eingriffs zu simulieren - thoracotomiert, indem das Sternum längs aufgeschnitten und die Rippen mit einem kleinen Sperrer auseinandergehalten wurden. Dieser Zustand gewährte guten Einblick auf Funktion von Lungen und Herz.

Atemzugvolumen 4,5 ml
Frequenz 47/min

Zur Statistik [1]:

1) Bei der Auswertung der Meßergebnisse wurde der Wilcoxon-Test zur Signifikanzberechnung herangezogen, da durch das niedrige n der Versuchstiere eine Normalverteilung der Versuchsergebnisse, die die Bedingung für den t-Test darstellt, nicht gewährleistet ist, und zudem wegen des logarithmischen Charakters des pH nicht ohne weiteres der Student-Test angewendet werden kann.

2) Aus dem gleichen Grund wurden bei dem pH-Diagramm keine Mittelwerte eingezeichnet, sondern Medianwerte.

---

1 Wir danken Herrn Dr. Thomas, Statist. Institut, Klinikum Steglitz, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45, für wertvolle Hinweise.

III Untersuchungen und Versuchsergebnisse

Mortalität:

Gruppe A (n = 14): Spontanatmung.

10 Tiere überlebten 3 Stunden, 4 kamen vorzeitig ad exitum. Bei einer Ratte waren schwere pneumonische Veränderungen offensichtlich Ursache einer letalen Ateminsuffizienz, bei den anderen vermutlich direkt eine Ätherintoxikation.

Gruppe B (n = 14): kontrollierte Beatmung bei geschlossenem Thorax.

Exitus letalis eines Tieres kurz vor Versuchsende ohne erkennbare Ursache.

Gruppe C (n = 15): kontrollierte Beatmung bei eröffnetem Thorax.

Bei 11 Überlebenden der thoracotomierten Tiere kamen 4 innerhalb der Versuchszeit von 3 Std. ad exitum: eines ohne erkennbare Ursachen, eines infolge von Herzrhythmusstörungen. 2 kamen infolge von exogenen Ursachen zu Tode: Bei einer Ratte, der zur Herzschlagregistrierung 2 Nadeln in das Myokard gesteckt worden waren, kam es infolge dieses Traumas zu cardialen Blutungen mit Todesfolge, bei der anderen verstopfte durch Schleimsekretion die Trachealkanüle, so daß es zum Erstickungstod des Tieres kam.

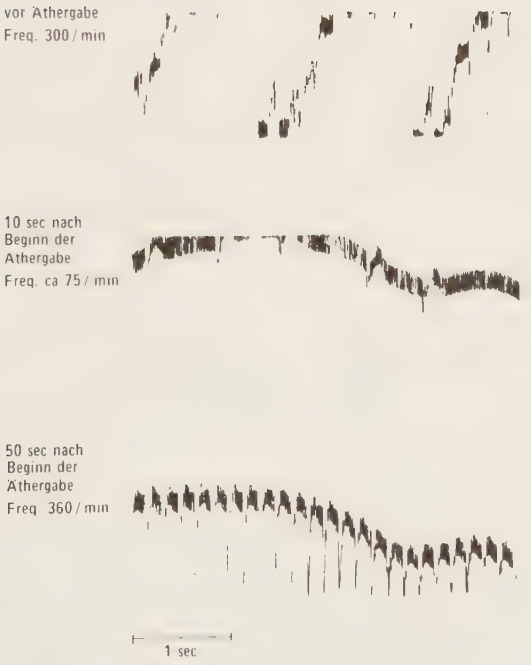
Pulmo-cardiale Funktion während der Beatmung beim thoracotomierten Tier

a) kardiale Effekte des Äthers

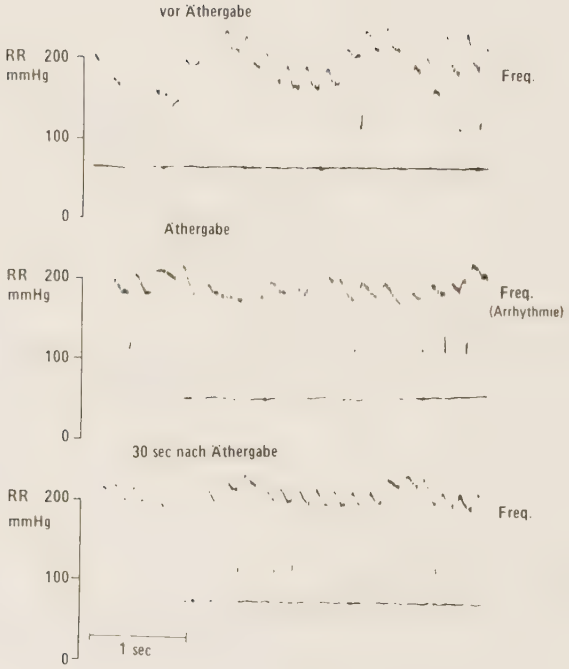
Am eröffneten Brustkorb konnte bei Vertiefung der Narkose die Wirkung des Äthers beobachtet werden. Die Herzfrequenz wurde registriert, indem ein Faden, der durch eine ins Myokard gestochene feine Nadel mit dem Herzen verbunden war, durch Dehnung die Herzkontraktion an einen Lichtschreiber zur Aufzeichnung weitergab. Der mittlere Blutdruck der Ratte wurde über einen Druckaufnehmer aufgezeichnet.

Herzfunktion des Versuchstieres während der Äthergabe

Beispiel 1:

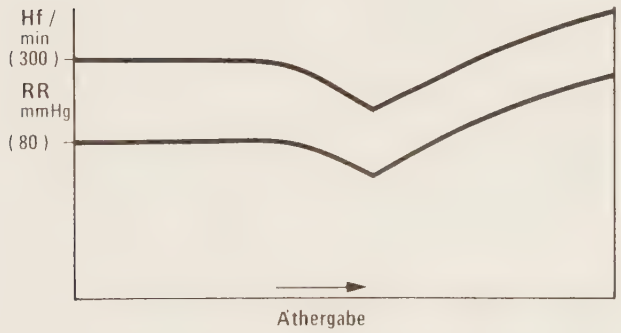


Beispiel 2:


vor Äthergabe
RR 200
mmHg
100
0
Freq.
Äthergabe
RR 200
mmHg
100
0
Freq.
(Arrhythmie)
30 sec nach Äthergabe
RR 200
mmHg
100
0
Freq.
1 sec

Die spezifische Wirkung des Äthers war die, daß er initial eine ausgeprägte Bradykardie mit Blutdruckabfall hervorrief, wobei das Herz groß und blau wurde, und die Koronargefäße hervortraten. Der zentrale Venendruck stieg auf 15 mmHg an. Nach ca. 30 sec. trat eine Tachykardie auf, wobei sich der mittlere arterielle Blutdruck über den Ausgangswert erhöhte.

Schema:



Der zentrale Venendruck:

In beschriebener Weise stichprobenartig gemessen, lag der zentrale Venendruck bei allen Kollektiven bei 1-3 mmHg und zeigte keine Abhängigkeit von Narkose- und Beatmungsdauer. Bei den beschriebenen Exspirationsstops wurde ein Anstieg des zentralen Venendrucks nicht gesehen.

Herzfrequenz:

Die Herzfrequenz, die am thoracotomierten Tier beobachtet wurde (s. unten), reichte von 160 bis ca. 500 Schläge pro

Minute, im Durchschnitt lag sie bei 300/min. Mit Fortdauer der Narkose zeigte sich bei einigen Tieren (ca. 20 %) eine Tendenz zur Bradykardie, andere (ca. 10 %) wurden tachykard.

b) Pulmonale Effekte durch Narkose und Beatmung

Totraum:

Der respiratorische Totraum, der sich zusammensetzt aus den Toträumen der Beatmungsmaschine (1,2 ml) und der Ratte, läßt sich mit den Angaben von W.R. Stahl (55) auf ca. 1,8 ml schätzen, da durch die Tracheotomie der Totraum des langen Kopfes ausgeschaltet wurde.

Atemfrequenz und Atemzugvolumen:

Die Atmung der spontanatmenden Tiere war zumeist flach und hatte eine mittlere Frequenz von 92/min.

Atemfrequenz bei Spontanatmung

Bei sehr tiefer Narkose jedoch kam es zur Schnappatmung als Zeichen einer Intoxikation.

Die Gruppe B der beatmeten Tiere wurde wegen des großen Totraumes mit durchschnittlich 6,0 ml Atemzugvolumen bei einer Frequenz von 35/min im Durchschnitt beatmet, die Gruppe C der thoracotomierten Tiere mit durchschnittlich 4,5 ml AZV bei einer durchschnittlichen Frequenz von 47/min.

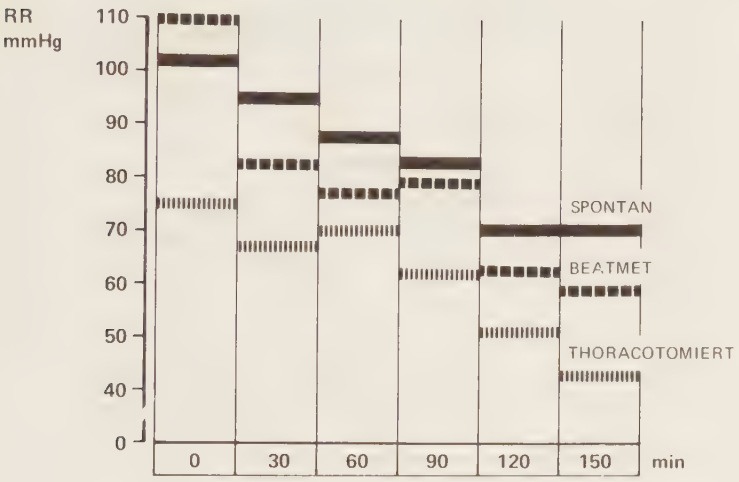
Makroskopischer Lungenbefund

Die Lungen sahen stets hellrosa und frisch aus und zeigten bei äußerlicher Betrachtung keine Anzeichen von Atelektasen oder Überblähung, trotz des vergleichsweise großen AZV. Lediglich dort, wo bei Inspiration Lungengewebe manchmal gegen den Sperrer stieß, waren rote Flecken zu sehen.

Versuchsergebnisse

Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks

Abb. 1



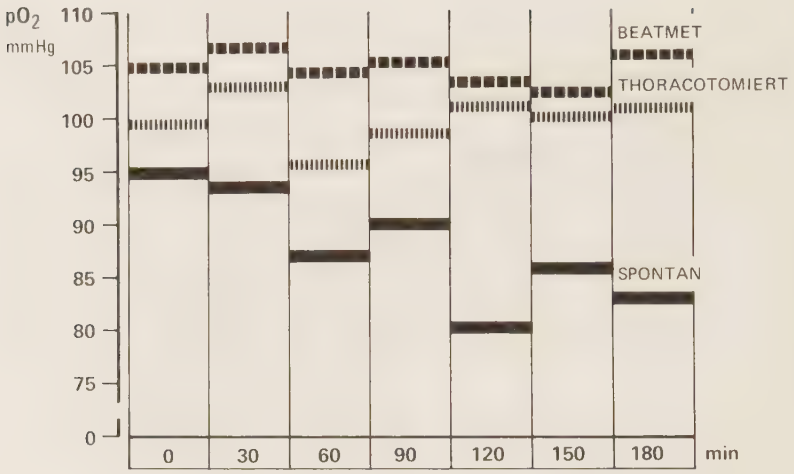
Es sind zwei Tendenzen deutlich:

1) Bei allen Gruppen sank der Blutdruck während der Versuchsdauer konstant ab.

2) Die Gruppe C der thoracotomierten Tiere wies durchweg geringere mittlere arterielle Drucke auf als die anderen beiden Gruppen.

Der Sauerstoffpartialdruck

Abb. 2



Statistische Signifikanz der Meßergebnisse der einzelnen Gruppen

Tab. zu Abb. 2

1 Mittelwerte pO_2 ± Standardabweichung

Zeit min	0	30	60	90	120	150	180
Spontan	94,8 ± 17,7	93,3 ± 19,1	86,8 ± 20,2	89,9 ± 22,0	80,3 ± 13,2	85,8 ± 15,7	83,1 ± 21,0
Beatmet	104,8 ± 18,8	107,1 ± 17,3	104,3 ± 15,8	104,9 ± 16,5	103,3 ± 17,6	102,1 ± 17,9	105,8 ± 16,3
Thoracotomiert	99,3 ± 23,1	103,0 ± 15,8	95,6 ± 21,6	98,6 ± 15,8	101 0 ± 16,5	100,1 ± 21,6	100,7 ± 17,3

Signifikanzabweichungen der Meßergebnisse nach Wilcoxon

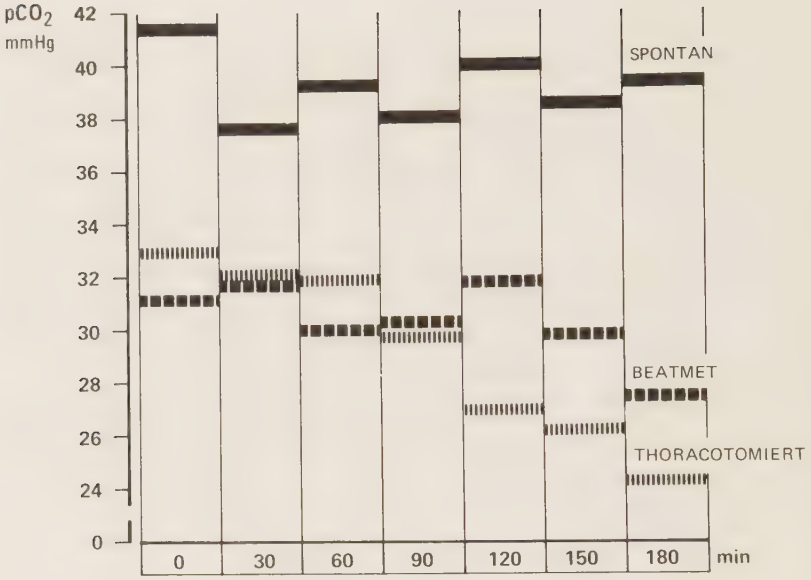
A / C	–	–		–	0,01 >2α >0,001	–	0,05 2α >0,01
A / B	–	0,1 >2α >0,05	0,05 >2α >0,01	–	0,01 >2α >0,01	0,05 >2α >0,01	0,05 >2α >0,01

Zu Abb. 2:

Die Gruppe der spontanatmenden Tiere zeigte bei einem Ausgangswert von 95 mmHg eine Tendenz zur Hypoxie und erreichte nach 3 Stunden den Wert von 83 mmHg. Es gelang, die Gruppe B und C der beatmeten bzw. thoracotomierten Tiere auch längerfristig bei einer Sauerstoffsättigung von nahezu 100 % zu halten. Die nur beatmeten Tiere zeigten dabei bei einem Ausgangswert von 105 mmHg und einem pO_2 von 106 mmHg nach 3 Stunden tendenziell sichtbare insignifikant höhere O_2 Drucke als die thoracotomierten, die anfangs knapp 100 mmHg und letztlich 101 mmHg Sauerstoffpartialdruck im Blut aufwiesen.
Nach 120 Minuten wurde die Differenz beider Gruppen zur Gruppe A der nichtbeatmeten Tiere signifikant (Tab. zu Abb. 2).

CO_2 - Partialdruck

Abb. 3



Statistische Signifikanz der Meßergebnisse der einzelnen Gruppen

Tab. zu Abb. 3

2. Mittelwerte p CO_2 ± Standardabweichung

Zeit min	0	30	60	90	120	150	180
Spontan	41,3 ± 10,5	37,6 ± 6,7	39,1 ± 7,6	40,0 ± 7,1	39,8 ± 8,4	38,4 ± 8,6	39,3 ± 10,1
Beatmet	31,2 ± 8,5	31,8 ± 8,3	30,1 ± 7,0	30,3 ± 6,5	31,8 ± 6,7	29,9 ± 7,0	27,3 ± 8,7
Thoracotomiert	33,0 ± 8,3	32,0 ± 7,1	32,0 ± 6,4	29,7 ± 4,3	27,0 ± 5,0	26,3 ± 5,5	24,4 ± 3,9

Signifikanzabweichungen der Meßergebnisse nach Wilcoxon

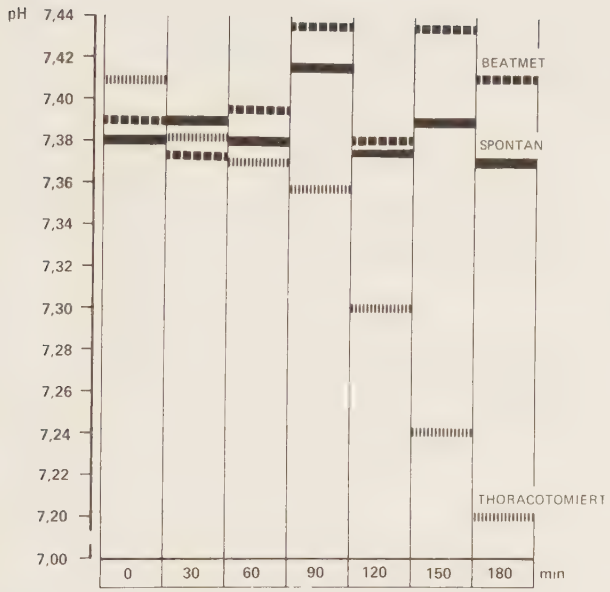
A / C	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,01 > 2α > 0,001	0,01 > 2α > 0,001	0,01 > 2α > 0,001	0,01 > 2α > 0,001
A / B	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01	0,05 > 2α > 0,01

Zu Abb. 3:

Die spontanatmenden Tiere blieben bei CO_2-Drücken knapp unter 40 mmHg. Signifikant unterschiedlich von Anfang an (siehe Tab. zu 3) waren dazu die pCO_2 von beatmeten und thoracotomierten Tieren, die ausgangs hypokapnische Werte von 27,5 Torr (Gruppe B) bzw. 24,3 Torr (Gruppe C) erreichten.

pH-Werte

Abb. 4



Statistische Signifikanz der Meßergebnisse der einzelnen Gruppen

Tab. zu Abb. 4

3. Medianwerte pH ± Standardabweichung

Spontan	7,383	7,39	7,38	7,415	7,375	7,39	7,37
Beatmet	7,39	7,372	7,395	7,435	7,38	7,435	7,41
Thoracotomiert	7,409	7,381	7,37	7,357	7,30	7,24	7,2
B / C	–	–	–	$0,05 > 2\alpha > 0,01$	$0,05 > 2\alpha > 0,01$	$0,01 > 2\alpha > 0,001$	$0,01 > 2\alpha > 0,001$
A / C	–	–	–	–	–	$0,05 > 2\alpha > 0,01$	$0,01 > 2\alpha > 0,001$

Zu Abb. 4:

Mit dem Anfangswert von 7,38, dem Verlauf und dem Endwert des pH von 7,37 zeigt sich bei der Gruppe A eine gute Korrelation zum pCO_2. Im Vergleich zur Gruppe B hat sie in den letzten 60 Minuten signifikant saurere Blutproben (siehe Tab. zu 4). Die Gruppe B erreichte mit einem Ausgangswert von 7,39 nach 3 Stunden einen Wert von 7,41. Die Gruppe C, die diesen pH-Wert zu Beginn aufweist, wird mit Dauer der Narkose zunehmend und kontinuierlich saurer, zwar mit einer immer größer werdenden Streubreite, aber ab 90 Min. signifikant zur Gruppe B, ab 150 Min. zur Gruppe A. Nach 180 Min. erreicht sie einen pH-Wert von 7,20.

Abb. 5

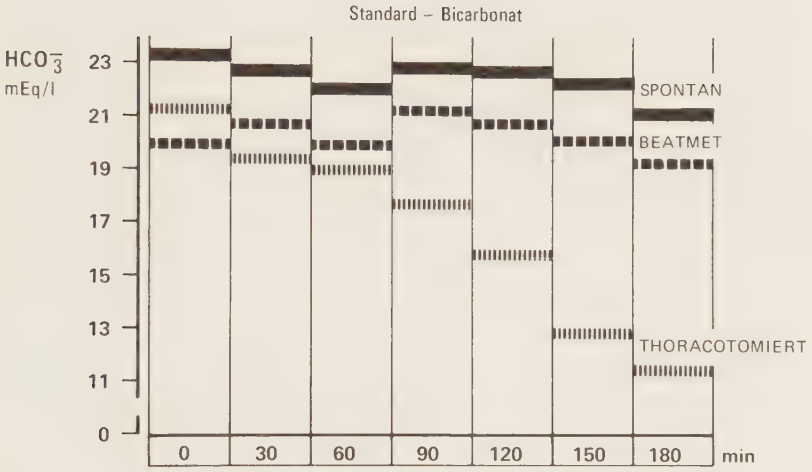
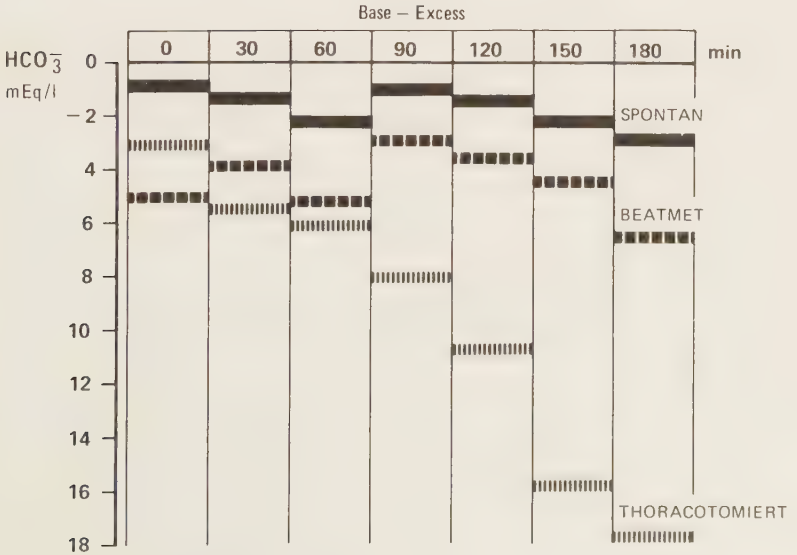

Standard – Bicarbonat
HCO3
mEq/l
23
21
19
17
15
13
11
0
SPONTAN
BEATMET
THORACOTOMIERT
0
30
60
90
120
150
180
min

Abb. 6


Base – Excess
HCO3
mEq/l
0
0
30
60
90
120
150
180
min
–2
4
6
8
10
12
14
16
18
SPONTAN
BEATMET
THORACOTOMIERT

Zu Abb. 5 und 6

Analog zur Entwicklung der pCO_2-Partialdrücke findet sich auch hier bei der Gruppe C der thoracotomierten Tiere eine kontinuierlich defizitärer werdende Situation der puffernden Basen.

Die Gruppen A und B zeigen eine Parallelentwicklung des Standard-Bicarbonats, wobei beide zu Anfang und am Ende fast gleiche Werte aufweisen, die bei der Gruppe A bei 23 bzw. 22 mEq/l, und bei B bei 20 mEq/l liegen.

Diskussion

1) Tiermaterial

Es ist seit langem bekannt, daß konventionell aufgezogene Ratten epidemisch an chronischer Pneumonie leiden (37, 42, 44), was natürlich bei Beatmungsexperimenten ins Gewicht fällt. Stevenson (56) zeigte, daß der Quotient DL/DA (Letaldosis eines Anästhetikums zu seiner anästhetischen Dosis) bei SPF-Ratten wesentlich größer ist als bei konventionellen Tieren.
Auf der anderen Seite jedoch galt es, jenes Versuchsmaterial experimentell zu untersuchen, das normalerweise zur Verfügung steht, damit die Versuchsergebnisse praktisch nützlich werden. Zudem ergaben Untersuchungen von Lamb (35), daß auch bei SPF-Ratten chronisch respiratorische Erkrankungen weit verbreitet sind und insofern auch SPF-Tiere kein homogenes Versuchsmaterial darstellen.

2) Narkosetechnik

Bezüglich der Narkose und Beatmung der Tiere ist methodisch ungünstig, daß die Ätherkonzentration der Atemluft nicht direkt in Vol% bestimmbar und ablesbar ist.
Durch stichprobenartiges exaktes Wiegen des Ätherbehälters vor und nach dem Versuch ließ sich, da der Behälter luftdicht mit dem Respirator gekoppelt ist, der Verbrauch an Äther bestimmen. Durchschnittlich betrug er 4,6 g in 3 Stunden. Daraus läßt sich rechnerisch die Konzentration des Äthers im Atemgas ermitteln:

a) das Volumen des Äthergases ist unter Normalbedingungen unter der Annahme eines idealen Gases

$$\frac{\text{Mol volumen}}{\text{Mol. gewicht}} = \frac{\text{gesuchtes Vol}}{4{,}60} \quad \text{(Boyle-Mariotte)}$$

$$\frac{22{,}414 \cdot 4{,}60}{74{,}123} = 1{,}39 \text{ l}$$

unter experimentellen Bedingungen bei normalem Luftdruck und 22° C:

$$V = V_o \left(1 + \frac{t}{273}\right) \quad \text{(Gay-Lussac)}$$

$$V = 1{,}50 \text{ l}$$

b) Die Gesamtmenge des gepumpten Gases war in 3 Stunden für die Gruppe C:

$$4{,}5 \text{ ml} \cdot \frac{47}{\text{min}} \cdot 180 \text{ min} = 38{,}07 \text{ l}$$

Entsprechend war die Ätherkonzentration

$$\frac{1{,}50 \cdot 100}{38{,}07} = 3{,}94 \text{ Vol \%}$$

Aus pharmakologischen Gründen lag die Ätherkonzentration zu Anfang der Narkose, als jeder 4. oder 5. Atemzug äthergesättigt war, wesentlich höher und gegen Ende des Experimentes tiefer. Es genügte zu diesem Zeitpunkt, wenn jeder 20. Atemzug aus der Ätherflasche kam.
Kriterien für die Narkosetiefe waren das Verhalten der Schnurrhaare, die bei Abflachen der Narkose anfangen zu zittern, und die Relaxierung der peripheren Muskulatur. Durch Kneiftest wurde sichergestellt, daß cerebrale Aktivitäten ausgeschaltet waren.

Atemzugvolumen:

Um trotz des erwähnten unphysiologisch großen Totraumes zu einer suffizienten Beatmung zu kommen, wurden große Atemzugvolumina angewandt und mit niedrigen Atemfrequenzen kombiniert, um einer Hyperventilation zu entgehen. Die daraus entstehende Gefahr einer Überblähung mußte in Kauf genommen werden, unseren Erfahrungen nach wurde dies jedoch von den Ratten gut vertragen.

Operationstechnik

Trotz der Substitution durch Salzlösungen bedeuten die erwähnten operationstechnisch bedingten Blutverluste, besonders bei der Gruppe C durch das zusätzliche Trauma der Thoracotomie, eine mögliche Verfälschung der hämodynamischen Situation. Bei einem Blutvolumen von durchschnittlich 25 ml bei 339 g Körpergewicht (12) würden nach den Untersuchungen von Aarseth (2) bei diesen Blutverlusten noch keine hämodynamischen Folgen resultieren, sondern es käme erst bei einer schnellen Reduktion des Blutvolumens um ca 20 % zu plötzlichem Blutdruckabfall und Schock.

Eine azidogene Wirkung war jedoch selbst bei optimaler Auffüllung verlorener Blutvolumina durch den Entzug von Pufferbasen nicht zu vermeiden.

Blutdruckmessung

Vermutlich weil sich manchmal die Arterienwand auf das angeflachte Katheterende legte, und auf diese Weise nicht der volle Druck zur Perzeption kam, wurden teilweise, kontrastierend zum guten Allgemeinzustand, niedrige Blutdrucke gemessen. Aus methodischen Gründen konnte der Druck nicht unbegrenzt häufig kontrolliert werden, weil dabei eine offene Verbindung zum extravasalen Niederdrucksystem der Meßapparatur hergestellt wurde.

Berechnung des Bicarbonats

Der Haushalt an Bicarbonat ist wesentlich mit von Temperatur, Hämoglobingehalt, Oxygenisierungsgrad des Hb und der artspezifischen Sauerstoffbindungskurve des Hb abhängig. Die Affinität des Rattenblutes zum Sauerstoff ist wesentlich geringer als die von Menschenblut.

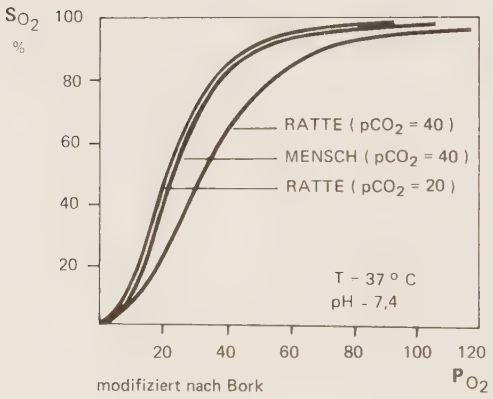
Bei T = 37° C, pH = 7,4, pCO_2 = 40 mm Hg ist menschliches Blut bei 25 mm Hg pO_2 halbgesättigt, Rattenblut dagegen erst bei 35,1 mm Hg pO_2 (9).

Dennoch läßt sich mit guter Näherung das Thews Nomogramm zur Berechnung des Bicarbonats verwenden, da

1) bei einem gleichzeitigen PCO_2 von 20 mm Hg Rattenblut bei 27,7 mm Hg PO_2 halbgesättigt ist, die Sauerstoffsättigungskurve also linksverschoben ist,

2) bei hohen O_2-Drücken die Sauerstoffbindungskurve des Menschen und der Ratte sich derartig annähern, daß Unterschiede zwischen den Spezies in diesem Bereich unsichtbar werden (24).

Sauerstoffbindungskurve



Nach den Nomogrammen von Bork lag die Sauerstoffsättigung bei allen Gruppen nur wenig unter 100 %. Selbst die thoracotomierten Tiere wiesen demnach trotz des pH von 7,2 nach 3 Std. und des damit verbundenen ungünstigen Bohr-Effekts bei einem pO_2 von rund 100 mm Hg ein SO_2 von 93 % auf.

Diskussion der Ergebnisse

Es ist auffällig, daß die biologischen Daten um den Atemgasstatus der Ratten eine enorme Streubreite haben. So sind in der Literatur Normalwerte innerhalb folgender Grenzen zu finden:

Blutdruck ohne Narkose	(mm Hg)	109 (Jeczinsky)	bis	120 (Alexander)	nach (43)
Blutdruck in Pentobarbital-Narkose	(mm Hg)	86 (Aoki)	bis	120 (Kallay)	nach (43)
pO_2	(mm Hg)	93,2 (30)	bis	104,5 (63)	
pCO_2	(mm Hg)	31 (23)	bis	44 (51)	
HCO_3	(mEq/l)	19,3 (28)	bis	25,2 (51)	
pH		7,35(17)	bis	7,51 (63)	
Hb	(g %)	10 (9)	bis	16 (9)	

Gründe für diese Streubreite sind:

- verschiedene Rattenzüchtungen
- Geschlechtsunterschiede
- Altersunterschiede
- jahreszeitliche Schwankungen des Blutdrucks (43)
- unterschiedliche Untersuchungsmethoden und -apparate
- individuelle Streubreite
- unterschiedliches Futter bzw. Nahrungskarenz (61)
- Prämedikation
- Trainingszustand der Tiere (52)

Daraus ist ersichtlich, daß selbst bei Konstanz exogener Parameter eine Standardisierung kaum herzustellen ist. Damit ergeben sich keine sicheren "Normalwerte". Unsere Ausgangswerte bezüglich pO_2, pCO_2, pH und Base-Excess lagen allerdings alle, und ohne daß die einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede zeigten, innerhalb dieses Rahmens.

Libermann et al. (36) fanden in einer sehr gründlichen Studie bei nicht anästhesierten Ratten folgende Normalwerte:

pH: 7,44; pCO_2: 32,7 mm Hg; HCO_3: 21,5 mEq/l; und erklärt diese Resultate mit der hohen Atemfrequenz der Ratten. Der Base-Excess, nach Müller-Plathe (41) der geeignetste Parameter zur Untersuchung des Säure-Basen Haushalts ist dann mit seiner Null-Linie bei -1,6 mEq/l zu veranschlagen. Unsere Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1) Spontanatmende Tiere (Gruppe A)

Die spontanatmenden Versuchstiere der Gruppe A zeigen eine deutliche, nach 120 min. Versuchszeit statistisch signifikante Tendenz zur Hypoxie. Sie weisen während des ganzen Versuchs CO_2-Drücke auf, die um 39 mm Hg schwanken und damit über dem Bereich liegen, der nach Libermann als Norm zu gelten hätte. Allerdings fand sich keine Tendenz zur Verstärkung dieser Hyperkapnie, wie sie andere Autoren bei Rattennarkosen mit anderen Narkosemitteln berichteten (30, 63). Entsprechend die Entwicklung des pH: Sie zeigt einen dem zeitgleichen pCO_2 korrelierenden Verlauf. Gegen Ende des Versuchs fällt der pH auf Werte ab (pH nach 180 min: 7,37), die als leicht azidotisch zu gelten haben. Insgesamt scheint bei der Äthernarkose von spontanatmenden Ratten die Regulation des "inneren Milieus", des Säure-Basen Haushalts, durch das Atemzentrum noch zu funktionieren, wie der normgerechte Base-Excess zeigt. Die in unseren Versuchen festgestellte deutliche höhere Mortalität der spontanatmenden Tiere gegenüber den maschinell beatmeten ist wohl mehr durch die Toxizität des Äthers für Herz und Kreislauf bedingt. Diese kommt bei Gruppe A wohl deshalb zum Tragen, weil hierbei die nicht genau zu kontrollierende Anflutung des Narkosemittels problematisch ist. Die festgestellte Tendenz zur Hypoxie - nach Baedeker (3) kein Kriterium für die Narkosetiefe - mag die Toxizität noch verstärken, zumal Ratten auf eine Hypoxämie sowieso empfindlicher reagieren als beispielsweise der Mensch (30).

2) Beatmete Tiere ohne Thoracotomie (Gruppe B)

Während der Sauerstoffpartialdruck immer über 100 mm Hg bleibt, sinkt der pCO_2 ab (pCO_2: 27,3 mm Hg nach 180 min). Der pH erreicht während des Versuchs teilweise alkaloti-

sche Werte, und entspricht nach 3 Std. mit 7,41 genau der Libermannschen Norm. Man könnte dies bei dem gegen Ende etwas erniedrigten Standardbicarbonat als leichte, "metabolisch kompensierte" respiratorische Hyperventilation interpretieren, wobei eine Elimination des Bicarbonats durch die Niere wegen der Kürze der Versuchszeit unwahrscheinlich ist. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß bei 100 % Sauerstoffsättigung des arteriellen Rattenblutes der Haldane-Effekt (15) bezüglich des CO_2-Bindungsverhaltens spürbar wird, und zwar mit einem um ca. 1 mm Hg erniedrigten CO_2-Partialdruck gegenüber 80 % sauerstoffgesättigtem Rattenblut (9).
Zu beachten ist, daß die Entwicklung des HCO_3 bei Gruppe A und Gruppe B nahezu parallel verläuft: Nach einem leichten Anstieg nach 90 min fällt die HCO_3-Konzentration sanft, aber konstant ab. Insgesamt erscheinen die maschinell ventilierten, nicht thoracotomierten Tiere von den Blutgaswerten her zufriedenstellend, was auch ihrer geringen Mortalität entspricht.

3) Thoracotomierte, beatmete Tiere (Gruppe C)

Ähnlich wie die Gruppe B zeigen diese Tiere ein allgemein hohes pO_2, 100,7 mm Hg nach 180 min.
Die Konstanz der hohen Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut der beatmeten Kollektive zeigt, daß trotz des groß erscheinenden Gesamttotraumvolumens die Ventilation suffizient ist.
Die stark und stetig abfallenden Werte von pH und Bicarbonat deuten auf eine aufkommende metabolische Azidose hin. Der gleichzeitig sinkende pCO_2 ist dabei als kompensatorisch zu deuten.
Zwar sind die Blutgase eine direkte Folge der Ventilationsgrößen (wobei ein hoher pO_2 und ein niedriger CO_2 als antiazidogen anzusehen wären), gleichzeitig steht das pCO_2 jedoch auch über das Massenwirkungsgesetz mit dem Bicarbonat in Verbindung.

Bei Entzug von Bicarbonat durch eine Azidose wird so über einen Abfall des pCO_2 ein pH-Anstieg erzeugt.
Die Funktion der Beatmungsapparatur erscheint also zufriedenstellend, während offensichtlich im Säure-Basen Haushalt der thoracotomierten Tiere weitere, sich azidogen auswirkende Mechanismen hereinspielen.

Die am offenen Herzen beobachtete erste Phase der Ätherwirkung dürfte, wie Katz und Ngai (31) an Katzen beobachtet und durch Vagotomie bewiesen haben, über eine Vagussensibilisierung zu erklären sein, zumal sie mit Atropin unterdrückbar ist.
Die zweite Phase, die sich danach anschließt, scheint auf eine Katecholaminsensibilisierung bzw. -ausschüttung zurückzuführen sein, wie sie Brewster, Bunker und Beecher (11) beim Hund nachgewiesen haben. Katz und Ngai beobachteten in ihren Experimenten, daß Blutverlust den Effekt der respiratorischen Depression durch Äther bei Katzen potenzierte. Möglicherweise wirkte sich ein ähnlicher Mechanismus bei dem Zustandekommen der Azidose bei den thoracotomierten Tieren aus, wo sich die metabolisch azidogene Wirkung des Blutverlustes durch die Äthernarkose verstärken würde. Dies würde sich mit den Befunden zahlreicher Beobachter decken, die eine metabolisch azidogene Potenz des Äthers fanden (7, 11, 13, 20, 53).
Die Tatsache, daß der Blutverlust der thoracotomierten Gruppe methodisch bedingt sich stärker auswirkt als der der anderen, spiegelt sich auch wider in dem verminderten mittleren Blutdruck dieser Tiere (siehe Abb. 1). Das hieße also, daß durch die zusätzlich starke Traumatisierung der Thoracotomie eine derartige Störung im Zusammenspiel der hämodynamischen, cardiopulmonalen und metabolischen Komponenten verursacht worden wäre, daß selbst bei Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung im Organismus der Säure-Basen Haushalt der Tiere nach einiger Zeit entgleiste. Außerdem ist in Erwägung zu ziehen, daß durch den geschaffenen Pneumothorax zusätzliche Shunteffekte geschaffen würden (20, 53), was wir in unseren Fällen nicht nachgewiesen haben.

Ein weiterer Faktor ist der Umstand, daß ungleich höhere Wärmemengen den Tierkörpern zugeführt werden müssen, um die Temperatur konstant zu halten, weil über dem eröffneten Thorax ein großer Verlust an Wärme eintritt.

Folgerungen:

Unter dem Aspekt der Blutgasdaten erscheint, speziell bei Kurzzeitnarkosen, eine Äthernarkose für Ratten bei Spontanatmung zufriedenstellend. Die relativ hohe Mortalität dieser Tiere ist darauf zurückzuführen, daß die Narkose schlecht gesteuert werden kann und es bei der geringen therapeutischen Breite des Narkotikums leicht zur letalen Intoxikation kommt.
Diese Mortalität kann deutlich gesenkt werden bei Verwendung einer Beatmungsmaschinerie, mit der auch die Handhabung der Narkose besser gelingt. Von den Blutgaswerten her gesehen fällt eine selbst bei schockähnlichen Bildern stets suffiziente O_2-Versorgung auf. Bei intrathoracalen Operationen, wo eine artifizielle Ventilation notwendig ist, ist allerdings auf eine Minimalisierung des Blutverlustes zu achten, da die Ratten offensichtlich diesbezüglich sehr empfindlich reagieren und in Kombination mit Äthernarkose zur metabolischen Azidose neigen.

Literaturverzeichnis

1 ALTLAND, P.D., BRUBACH, H.F., PARKER, M.G., HIGHMAN, B.: Blood gases and acid-base values of unanesthetized rats exposed to hypoxia. Am. J. Physiol. 212: 142-148 (1967)

2 AARSETH, P.: Reduction in pulmonary blood volume after a blood loss. Acta physiol. Scand. 80: 459-469 (1970)

3 BAEDEKER, W.D., Der Einfluß der Narkose auf Atmung und respiratorischen Stoffwechsel bei Ratten. Der Anaesthesist 13 (1) 8-11 (1964)

4 BARTH, L., Künstliche Beatmung, Säure-Basen-Gleichgewicht, alveolare Ventilation und Lungendurchblutung nach Thoraxeröffnung. Berliner Symp. Anaesth. 1959 Akademieverlag Berlin (1961)

5 BEN, M., DIXON, R.L., ADAMSON, R.H., Anesthesia in the rat. Federation Proceedings 28 (4) 1522-27 (1969)

6 BLALOCK, A., The effects of ether, chloroform, and ethyl chloride anesthetics on the minute cardiac output and blood pressure. Surgery, gynecology and obstetrics 46:72 (1928)

7 BÖHLEN, P., SCHLUNEGGER, U.P., LÄUPPI, E., SCHERER, M., Säure-Basen Haushalt im Blut von Ratten nach Hexanbegasung. Beiträge z. gerichtl. Medizin 30:2-23

8 BOHR, C., HASSELBALCH, K., KROGH, A., Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluß, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. Scand. Arch. Physiol. 16: 402 (1904)

9 BORK, R., VAUPEL, P., THEWS, G., Atemgas-pH-Nomogramme für das Rattenblut bei 37° C. Der Anaesthesist 24: 84-90 (1975)

10 BRANDSTATER, B., EGER, E.J., EDELIST, G., Effects of halothane, ether and cyclopropane on respiration. Brit. J. Anesth. 37: 890 (1965)

11 BREWSTER, W.R., BUNKER, J.P., BEECHER, H., Metabolic effects of anesthesia VI: mechanism of metabolic acidosis and hyperglycemia during ether anesthesia in the dog. Am. J. physiol. 171 : 37-69 (1952)

12 BRUCKNER-KARDOSS, E., Blood volume of adult germfree and conventional rats. Lab. anim. Sci. 24 : 633-35 (1974)

13 BUNKER, J.P., BEECHER, H.K., BRIGGS, B.D., BREWSTER,W.R., BARNES, B.A., Metabolic effects of anesthesia, II: A comparison of acid-base equilibrium in man and dogs during ether and during cyclopropane anesthesia. J. pharmacol. and exp. Ther. 102 : 62-70 (1951)

14 BURNS, K.F., Serum chemistry and hematological values for axenic (germfree) and environmentally associated inbred rats. Lab. anim. Sci. 21 : 415-19 (1971)

15 CHRISTIANSEN, J., DOUGLAS, C.G., HALDANE, J.S., The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J. physiol. 48 : 244 (1914)

16 COBB, S., CONVERSE, J.G., LANDMESSER, C.M., Respiratory responses to carbon dioxide transients during ether and cyclopropane anesthesia. Anesthesiology 19 : 359-374 (1958)

17 COTLOVE, E., HOLLIDAY, M.A., SCHWARTZ, R., Effects of electrolyte depletion and acid-base disturbance on muscle cations. Am. J. Physiol. 167 : 667-675 (1951)

18 DAHLÖF, L.G., A simple device for restrained rats. Physiol. Behav. 7 : 269-70 (1971)

19 DAVENPORT, H., Säure-Basen Regulation. Georg Thieme Verlag (1973)

20 DRIPPS, R.D., SEVERINGHAUS, J.W., General anesthesia and respiration. Physiol. Rev. 35 : 741-77 (1955)

21 DUNDEE, J.W., DRIPPS, R.D., Effects of diethylether, trichlorethylether and trifluorethylvinylether on respiration. Anesthesiology 18 : 286-89

22 GIEBEL, O., Ventilation, Gasaustausch, Kreislauf unter künstlicher Totraumvergrößerung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer Verlag 1965

23 GOTTSCHALK, C.W., LASSITER, W.E., MYLLE, M., Localization of urine acidification in the mammalian kidney. AmJ. Physiol. 198 : 581-85 (1960)

24 GRAY, L.H., STEADMAN, J.M., Determination of the oxyhaemoglobin dissociacion curves for mouse and rat blood. J. Physiol. 175 : 161-71 (1964)

25 GROTE, J., Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobin und das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blut von Caniden. z. Wiss. Zool. 172 : 179 (1965)

26 HALDEMANN, G., SCHAER, H., Der Gas-Check AVL, ein neuer Mikroblutgasanalysator. Der Anaesthesist 20 (7) : 267-68 (1971)

27 HILLMAN, H., LOUPEKINE, J., FULLBROOK, P., The clinical history of cardiac arrest and recovery of anaesthetized hypothermic rats, and their reproduction. Resuscitation 1 : 51-60 (1972)

28 IRVINE, R.O.H., DOW, J.F.J., Effect of anaesthesia on the collection of blood for acid-base studies in the rat. Med. Pharm. Exp. 14 : 557-62 (1966)

29 JAFFE, R.A., FREE, M.J., A simple endotracheal intubation technic for inhalation anesthesia of the rat. Lab. anim. Sci. 23 (2) : 266-69 (1973)

30 KACZMARCZYK, G., GOEPEL, M., REINHARDT, H.W., Arterial blood gas tensions and acid-base status of Wistar rats. Lab. anim. Sci 25 (2) : 184-90 (1975)

31 KATZ, R.L., NGAI, S.H., Respiratory effects of diethylether in the cat. J. pharm. and exp. Ther. 138 : 329-336 (1962)

32 KING, T.K.C., BELL, D., Arterial blood gases in specific-pathogen-free and bronchitic rats. J. Appl. Physiol. 21 (1) : 237-241 (1966)

33 KLÖSS, J., Intubationsnarkose und Lungenresektion bei Ratte. Der Anaesthesist 9 (10) : 325-29

34 KLUGE, T., TVETEN, L., Endotracheal anaesthesia for intrathoracal surgery in rats. Acta patholog. et microbiol. Scand. 72 : 103-108 (1968)

35 LAMB, D., Rat lung pathology and quality of laboratory animals, the users view. Lab. anim. 9 (1) : 1-8 (1975)

36 LIBERMANN, J.M., CAPANO, A., GONZALEZ, F., BRAZZUNA, H., GARCIA, H., DE GELABERT, A.G., Blood acid-base status in normal albino rats. Lab. anim. Sci. 23 : 868-65 (1973)

37 LINDSAY, J.R., BAKER, H.J., OVERCASH, R.G., CASSELL, G.H., HUNT, L.E., Murine chronic respiratory disease. American J. Path. 64 : 675-716 (1971)

38 MAISTRELLO, J., Measurements of sytolic blood pressure of rats: Comparison of intraarterial and cuff values, J. Appl. Physiol. 26 : 188-193 (1969)

39 McINTYRE, J.W.R., An introduction to general anaesthesia of experimental animals. Lab. anim. 5 : 99-114 (1971)

40 MENGDEN, H.J.v., THEWS, G., Influence of oxygen saturation of hemoglobin on acid-base status of human blood: 1) Dependence of plasma pH on oxygen saturation. Resp. Physiol. 6 : 151 (1969)

41 MÜLLER-PLATHE, O., Säure-Basen Haushalt und Blutgase. Georg Thieme Verlag 1973

42 NELSON, J.B., Chronic respiratory disease (in: The problems of laboratory animal disease, E.: R.J.C. Harris) 157-68 Academic Press 1962

43 NEMEC, J., WILDT, S., Blood pressure in the Wistar rat. z. Versuchstierk. 15 : 135-41 (1973)

44 NEWBERNE, P.M., SALMON, W.D., HATE, W.V., Chronic murine pneumonia in an experimental animal. Archives of pathology 72 : 106-115 (1961)

45 NUNN, J.F., BERGMAN, N.A., COLEMAN, A.J., Factors influencing the arterial oxygen tension during anaesthesia with artificial ventilation. Brit. J. of Anaesthesia 37 : 910

46 NUNN, J.F., BERGMAN, N.A., BUNATYAN, A., COLEMAN, A.J., Temperature coefficients for pCO_2 and PO_2 of blood in vitro. J. Appl. Physiol. 20 : 24-27 (1965)

47 PATERSON, R.C., ROWE, A.H.R., Surgical anaesthesia in conventional and gnotobiotic rats. Lab. anim. 6 : 147-154 (1972)

48 PAYNE, I.M., CHAMINGS, J., The anaesthesia in laboratory rodents (in: O. Graham-Jones: Small animal Anaesthesia, Pergamon Press, London, 103-108 (1964)

49 PONTEN, U., Consecutive acid-base changes in blood, brain tissue and cerebrospinal fluid during respiratory acidosis and baseosis. Acta neurol. Scand. 42 : 455-71 (1966)

50 RAKUSAN, K., Oxygen affinity of blood in rats during chronic anemia and after its correction. Respir. Physiol. 17 : 203 (1973)

51 SCHLOERB, P.R., BLACKBURN, G.L., GRANTHAM, J.J., Carbon dioxide dissociation curve in potassium depletion. Am. J. Physiol. 212 : 953-56 (1967)

52 SECORD, D.C., Effects on anaesthetic agents on exercised, atropinized rats. Lab. anim. Sci., 23 : 397-400 (1973)

53 SEVERINGHAUS, J.W., Blood gas calculator. J. Appl. Physiol. 21 : 1108-16 (1966)

54 SHERWOOD-JONES, E., MAEGRAITH, B.G., SCULTHORPE, H.H., Pathological processes in disease. II: Blood of the albino rat; approximate physikochemical description. Ann. trop. Med. Parasit. 44 : 168-86 (1950)

55 STAHL, W.R., Scaling of Respiratory Variables in Mammals. J. Appl. Physiol. 22 : 453 (1967)

56 STEVENSON, D.E., General aspects of rodent anaesthesia, aus: O. Graham-Jones: Small animal anaesthesia, Pergamon Press, London, S. 89-97 (1964)

57 STOCKMANN, U., LIEPE, B., BAER, P., WALLNER, F., A device for long-term respirating and anaesthetizing rats. J. of surgical research 16 : 183-84 (1974)

58 STOCKMANN, U., LIEPE, B., BAER, B., WALLNER, F., Mechanische Ventilation der Ratte. Gerät für die Langzeitbeatmung und Narkose. Langenbecks Archiv für Chirurgie 339 : 753-54 (1975)

59 THEWS, G., Nomogramme zum Säure-Basen Status des Blutes und zum Atemgastransport. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 53. Springer Verlag 1971

60 UPTON, P.K., The effect of sampling technique on some blood parameters in the rat. Lab. anim. Sci. 9 (2) : 85-91 (1975)

61 VAN LIEW, H.D., Preparation of blood-gas diagrams for rats in various acid-base states. USAF School of Aerospace Medicine 70 : 136 -42 (1970, Brooks, Texas

62 VAN OOSTEROM, A.T., ZIDERVAART, w., VELTKAMP, J.J., Sampling of rat blood for hemostasis studies. Haemostasis 3 : 296-305 (1974)

63 WAGNER, U., TZSCHIRNER, J., Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Narkotika auf die Säure-Basen-Verhältnisse und den Sauerstoffpartialdruck der Ratte. Acta biol. med. germ. 24 : 353-59 (1970)

64 WEISE, G., Der AVL-Gas-Check-Blutgasanalysator nach Harnoncourt. Medizinalmarkt/Acta medicotechnica 10 (1971)

65 WEISSE, I., KNAPPEN, F., FRÖLKE, W., GUENARD, J., KÖLLNER, H., STÖTZER, H., Blutwerte der Ratte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Arzneimittelforsch. 24 : 1221-25 (1974)

LEBENSLAUF

Am 10.2.1951 wurde ich, Ulrich Scheub, als Sohn des Apothekers Wolfgang Scheub und seiner Ehefrau Helene geb. Teuffel, in Tübingen geboren.
Nach dem Abitur in Tübingen im Frühjahr 1969 am Kepler-Gymnasium Tübingen wurde ich im Oktober 1969 als Medizinstudent der Eberhard-Karls-Universität Tübingen eingeschrieben. Hier legte ich auch im April 1972 meine ärztliche Vorprüfung ab.
Nach dem 1. klinischen Semester wechselte ich zur Freien Universität Berlin über, wo ich am 13.2.1976 das Staatsexamen erfolgreich abschloß.
Als Medizinalassistent war ich bisher vier Monate lang im Klinikum Westend (Berlin) auf der Inneren Abteilung und vier Monate im St. Gertrauden Krankenhaus in Berlin auf der Chirurgischen Abteilung tätig.

Ganz herzlichen Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Stockmann sagen für seine allzeitige Bereitschaft, anfallende Probleme zu diskutieren,und für seine Geduld. Durch ihn ist diese Arbeit möglich geworden.
Für seine freundliche Beratung danke ich Herrn Prof. Dr. H.W. Reinhardt ebenso wie Frau H. Scheub, Frau G. Bahrenberg und Frau Heimann, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten.

T.O.M. DISSERTATIONSDRUCK · Lutzowstr. 102-104 · 1000 Berlin 30 · ☎ 030 / 2 62 40 77